

УДК 616.34-009.11-056-089

**В.І.Москалюк***Кафедра хірургії (зав. – проф. І.Ю. Полянський) Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці*

## ГЕНЕТИЧНІ І НЕЙРОГУМОРАЛЬНІ ПЕРЕДУМОВИ РОЗВИТКУ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ПАРЕЗУ КИШЕЧНИКУ ТА ЇХ ВПЛИВ НА ВИБІР ЛІКУВАЛЬНОЇ ТАКТИКИ

**Резюме.** Розроблено нові підходи у прогнозуванні та діагностиці післяопераційних порушень моторно-евакуаторної функції кишечника, що дозволить попередити їх виникнення шляхом корекції лікувальної тактики у післяопераційному періоді.

**Ключові слова:** поліморфізм, SERT, серотонін.

Порушення скоротливої здатності кишечника після оперативних втручань на порожнистих органах травлення є одним з найтяжких ускладнень у плановій та ургентній хірургії [1]. Виникнення післяопераційного парезу кишечника призводить до розвитку різних ускладнень, які знижують ефективність лікування таких хворих, потребують повторних оперативних втручань та цілого комплексу засобів, направлених на відновлення скоротливої здатності кишечника [2]. Разом з тим, діагностика післяопераційного парезу кишечника малоінформативна, а існуючі способи його профілактики недостатньо ефективні [3]. Тому дослідження нових механізмів розвитку післяопераційних порушень функцій кишечника, в тому числі генетичних та нейрогуморальних, є одним із важливих завдань сучасної хірургії, що дозволить покращити результати планових та ургентних оперативних втручань.

**Мета дослідження:** розробити алгоритми прогнозування та діагностики виникнення післяопераційного парезу кишечника на основі оцінки нейрогуморальних механізмів регуляції моторно-евакуаторної функції кишечника, їх генетичної детермінованості та визначити їх вплив на вибір лікувальної тактики.

**Матеріал та методи.** Обстежено 44 хворих, оперованих на порожнистих органах травлення у плановому та ургентному порядку, які були розділені на 2 групи. Першу групу становили 19 хворих, у яких у післяопераційному періоді моторно-евакуаторна функція кишечника не була порушена. Другу групу становили 25 хворих, у яких у післяопераційному періоді спостерігались ознаки паретичної кишкової непрохідності. Всім

хворим у до- та післяопераційному періодах проведено клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження, в тому числі фоноентерографію за розробленою методикою. Статистичну обробку одержаних показників проведено шляхом визначення критеріїв Стюдента та Фішера, а також коефіцієнта ймовірності.

### Результати дослідження та їх обговорення.

Діагноз післяопераційного парезу кишечника встановлювали на основі відсутності перистальтики, випорожнень та відходження газів пізніше третьої доби після операції, а також на основі інтерпретації показників фоноентерографії. Фоноентерографічне обстеження за розробленою методикою [4] на 2-3-тю добу після операції дало можливість виявити ознаки відновлення скоротливої здатності кишечника або прогнозувати розвиток динамічної кишкової непрохідності.

Встановлено, що на фоноентерограмі у хворих першої групи вже на другу добу після операції виявлялись перистальтичні хвилі, величина і частота яких були низькими, однак в динаміці зростала як кількість перистальтичних хвиль, так і їх амплітуда, скорочувався проміжок між хвилями. У хворих другої групи на 2-4-ту добу після операції перистальтичні хвилі не виявлялись, а на фоноентерограмі були представлені тільки окремі прояви скорочення кишки. Це свідчить, що фоноентерографія є інформативним методом ранньої діагностики ранньої післяопераційної паретичної кишкової непрохідності.

Для виявлення можливих причин виникнення порушень скоротливої здатності кишечника у обстежених хворих дослідили в них рівень серотоніну у плазмі крові. Як відомо, серотонін

© В.І.Москалюк, 2013

діє на серотонінові рецептори постсинаптичної мембрани, викликаючи скорочення м'язового шару стінки кишки [1], що призводить до виникнення перистальтики.

Встановлено (табл. 1), що у хворих, у яких скоротлива здатність кишечника в післяопераційному періоді не була порушена, рівень серотоніну був вірогідно вищим за аналогічний показник у групі хворих з післяопераційним парезом кишечника ( $p < 0,01$ ). Це дає підстави вважати, що однією з причин порушення моторно-евакуаторної функції у післяопераційному періоді є недостатня концентрація в плазмі крові серотоніну.

Таблиця 1

**Концентрація серотоніну у плазмі крові хворих з різними варіантами перебігу післяопераційного періоду**

Показник	Група 1 (n=19)	Група 2 (n=25)
Серотонін (нг/мл)	232,15±21,11	134,74± 13,16 $p < 0,01$

Відомо, що рівень серотоніну та його дія на рецептори носить генетично-детермінований характер [5-7]. Ген SERT, який знаходиться на 17 хромосомі, регулює зворотнє захоплення серотоніну з синаптичної щілини у везикули пресинаптичної мембрани, звідки надлишок його попадає в кров [5]. Доведений взаємозв'язок між активністю зворотнього захвату серотоніну та концентрацією його в плазмі крові [6-8].

Відомі три варіанти генотипу SERT-SS, LS, LL. Найбільш фізіологічним є LL варіант, при якому забезпечуються найвища концентрація серотоніну у везикулах, а, отже і їх фізіологічна дія у відповідь на подразнення. При LS та, особливо, SS варіантах генотипу SERT, зменшується зворотнє захоплення серотоніну, накопичується його у везикулах менше, що знижує можливість його дії на постсинаптичні рецептори і ініціацію скорочення кишки.

Нами досліджено поліморфізм гена SERT у 44 пацієнтів. Виявлено, що у 17 хворих мав місце LL-генотип SERT, у шести хворих спостерігався LS- варіант SERT, у 21 хворих – SS генотип (рис. 1).

Серед хворих, у яких у післяопераційному періоді моторно-евакуаторна функція кишечника відновлювалась на 2-3 добу, LL-варіант генотипу спостерігався у 15 хворих, LS- та SS- варіанти – у 1 та 3 хворих відповідно (табл. 2).

У хворих з ознаками післяопераційного парезу кишечника частіше (у 18 випадках) виявлявся SS-генотип SERT, LS-генотип – у 5 випадках

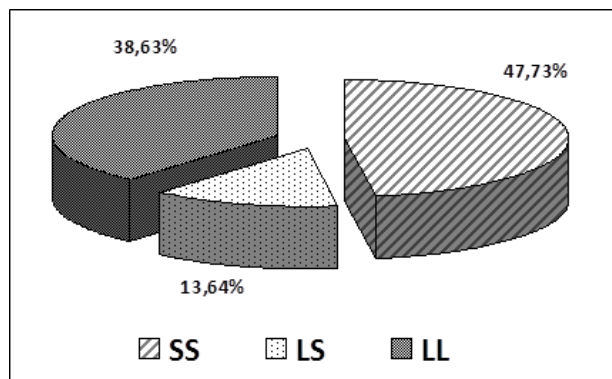


Рис. 1. Структура поліморфізму гена SERT у обстежених хворих

Таблиця 2

**Частота генотипів SERT у обстежених хворих**

№	Група хворих	Генотип SERT		
		LL, % (n)	LS, % (n) *	SS, % (n)
2.	Група 1, n=19	78,95% (15)	5,26% (1) *	15,79% (3)
3.	Група 2, n=25	8%(2)	20% (5) *	72% (18)

\*Примітка: – вірогідність різниць показників відносно гомозигот,  $p < 0,05$

та у 2 випадках – LL-генотип. Отже, проведені дослідження свідчать, що саме SS-варіант генотипу асоціюється з післяопераційним порушенням моторно-евакуаторної функції кишечника.

Ми дослідили залежність рівню серотоніну в плазмі крові хворих при різних варіантах генотипу SERT. Встановлено, що найвищий рівень серотоніну спостерігався в пацієнтів з LL-варіантом гену, а при LS- та SS-варіантах концентрація його була майже у два рази нижчою (табл. 3).

При аналізі залежності рівню серотоніну від варіанту гену SERT у виділених групах хворих встановлено (табл. 4), що найвищою концентрація серотоніну в плазмі крові була у хворих першої групи з LL-генотипом, більш, ніж у два рази, перевищуючи такий при LS- та SS-варіантах SERT. Зважаючи на те, що у цій групі кількість хворих з LL-генотипом переважала, можна ствер-

Таблиця 3

**Рівень серотоніну у плазмі крові у обстежених хворих**

№ п/п	Варіанти гена SERT	Рівень серотоніну
1.	LL	250,74±21,14
2.	LS	117,78± 11,89 $p_{1-2} < 0,01$
3.	SS	128,85± 13,44 $p_{1-3} < 0,01$

Таблиця 4

## Рівень серотоніну у плазмі крові у хворих з різним перебігом післяопераційного періоду

№ п/п	Варіанти гена SERT	Група 1	Група 2
		1	2
1.	LL	262,61±22,40	167,61±8,11 p1-2<0,01
2.	LS	106,57	123,39±18,15
3.	SS	129,45±10,56	128,60±19,26

дживати, що саме цей варіант генотипу є прогностично благоприємним чинником нормального перебігу післяопераційного періоду. У хворих другої групи рівень серотоніну плазми крові був нижчим і при різних варіантах генотипу вирізнявся статистично невірогідно. Зважаючи на те, що в цій групі переважали хворі з LS- та SS-варіанти SERT (92%), можна стверджувати, що саме ці генотипи є прогностично неблагоприємними для виникнення післяопераційного парезу кишечника. За використання теорії шансів встановлено, що ймовірність виникнення післяопераційного парезу кишечника вірогідна при SS генотипі ( $t=4,54$ ;  $p<0,01$ ).

Ці дані лягли в основу розробленого нами способу прогнозування виникнення порушень функціонального стану кишечника [9]: перед операцією визначають варіант гена SERT і при SS- та LS- варіантах прогнозують виникнення порушень моторно-евакуаторної функції кишечника у післяопераційному періоді.

Отже, проведені дослідження дають можливість стверджувати, що однією з причин порушень моторно-евакуаторної функції кишечника у

післяопераційному періоді є генетично детерміноване зниження в крові та пресинаптичних везикулах рівня серотоніну, що призводить до порушення скоротливої здатності м'язового шару кишки.

Оцінка поліморфізму гена SERT у доопераційному періоді склала підґрунтя розробленої нами лікувальної тактики: при виявленні SS- та LS- варіантів розширюються показання до назоінтестинальної інтубації тонкої кишки; подовжуються терміни декомпресії кишечника; внутрішньокишково таким хворим вводяться медикаментозні препарати, які стимулюють скоротливу здатність кишки; створюються умови для тривалого локального підведення медикаментозних препаратів до брижі кишки; розширюються показання до застосування двох- чи трьохетапних операцій.

Використання такої лікувальної тактики дозволило значно покращити результати лікування хворих, знизити частоту виникнення післяопераційного парезу кишечника, а при його розвитку – досягти відновлення моторно-евакуаторної функції кишечника.

**Висновки та перспективи наукового пошуку.** 1. Проведені дослідження свідчать, що порушення моторно-евакуаторної функції кишечника у післяопераційному періоді зумовлені генетично детермінованим порушенням обміну серотоніну. Визначення варіантів гена SERT можуть слугувати не тільки прогностичним критерієм виникнення післяопераційних ускладнень, а й скласти підґрунтя для корекції лікувальної тактики таких хворих. 2. Перспективним є подальші дослідження причин та механізмів порушення моторно-евакуаторної функції кишечника при різних хірургічній патології.

## Список використаної літератури

1. Пойда О.І. Неспроможність швів анастомозів при відновних операціях на товстій кишці / О.І. Пойда, В.М. Мельник // Клін. хірургія. – 2013. – № 4. – С. 48-49.
2. Вибір хірургічної тактики у постраждалих з тяжкою закритою поєднаною абдомінальною травмою з пошкодженням товстого кишечника / Г.Г. Роцін, В.Є. Крилюк, Ф.М. Новіков [та ін.] // Клін. хірургія. – 2013. – № 4. – С. 52.
3. Фомин П.Д. Послеоперационные осложнения и их профилактика в хирургии острокровотокающих дуоденальных язв / П.Д. Фомин, Е.Н. Шепетько, В.В. Ефремов // Клін. хірургія. – 2013. – № 4. – С. 61-62.
4. Пат. № 74142 Україна, МПК А61В 1/31, А61 В8/00. Спосіб діагностики порушення моторно-евакуаторної функції кишечника / І.І. Москалюк, О.І. Федів, І.Ю. Полянський О.В. Корнійчук, В.І. Москалюк; заявка № u2012 00577 від 18.01.2012; опубл. 25.10.2012, бюл. № 20.
5. Genetic basis of automic gastrointestinal motility and pathophysiological models / Y. Tokutomi, S. Torihashi, N. Tokutomi [et al.] // Nippon. Yakurigaku. Zasshi. – 2012. – Vol. 119, № 4. – P. 227-234.
6. Evidence of a genetic contribution to functional bowel disorder / A. Morris-Yates, N.J. Talley, P.M. Boyce [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2008. – №93. – P.1311–1317.
7. Serotonin transporter promoter variant: analysis in Indian IBS patients and control population / A. Sikander, S. Rana, V. Sinha [et al.] // J. Clin. Gastroent. - 2009. – Vol. 43. – P. 957-961.
8. Knowles C.H. Slow transit constipation: a model of human gut dysmotility. Review of possible aetiologies / C.H. Knowles, J.E. Martin // Neurogastroenterol. Mot. – 2010. – № 12. – P. 181-196.
9. Пат. № 76483 Україна, МПК

*A61 B 1/00. Спосіб прогнозування виникнення порушень функціонального стану кишечника при поєднаній патології / І.І. Москалюк, О.І. Федів, І.Ю. Полянський, В.І. Москалюк; заявка № u2012 06112 від 21.05.2012; опубл. 10.01.2013, бюл. № 1.*

**ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И НЕЙРОГУМОРАЛЬНЫЕ ПРЕДПОСЫЛКИ РАЗВИТИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПАРЕЗА КИШЕЧНИКА И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ВЫБОР ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ**

**Резюме.** Разработаны новые подходы в прогнозировании и диагностике послеоперационных нарушений моторно-эвакуаторной функции кишечника, что позволит предупредить их возникновение путем коррекции лечебной тактики в послеоперационном периоде.

**Ключевые слова:** полиморфизм, SERT, серотонин.

**GENETIC AND NEUROHORMONAL PRECONDITIONS FOR THE DEVELOPMENT OF POSTOPERATIVE INTESTINAL PARESIS AND THEIR INFLUENCE ON THE CHOICE OF THERAPEUTIC TACTICS**

**Abstract.** New approaches to the diagnosis and prediction of postoperative disorders of motor-evacuation intestinal function are designed, which will allow prevention of their occurrence by correcting treatment tactics in the postoperative period.

**Key words:** polymorphism, SERT, serotonin.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Надійшла 14.10.2013 р.

Рецензент – проф. Іфтодій А.Г. (Чернівці)